

DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO 20 MG
QUINIDINA SULFATO 10 MG
PROSPECTO

Cápsulas duras

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada cápsula contiene: Dextrometorfano bromhidrato (como Dextrometorfano bromhidrato monohidrato 21,020 mg) 20,000 mg, Quinidina sulfato (como Quinidina sulfato dihidrato 10,480 mg) 10,000 mg. Excipientes: lactosa monohidrato 113,450 mg, celulosa microcristalina 97,500 mg, dióxido de silicio coloidal 1,950 mg, croscarmelosa sódica 13,000 mg, estearato de magnesio 2,600 mg, cápsula de gelatina (colorante rojo carmoisina 0,1900 mg, azul brillante 0,0019 mg, dióxido de titanio 0,2713 mg, gelatina 75,5368 mg).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Dextrometorfano actúa como agonista del receptor sigma-1 y como antagonista no competitivo del receptor NMDA. La quinidina actúa incrementando los niveles plasmáticos de dextrometorfano mediante una inhibición competitiva del citocromo P450 2D6.

Cód. ATC: N07XX59. Dextrometorfano combinaciones.

INDICACIONES

NOXAPAL está indicado para el tratamiento de la afectación pseudobulbar (APB).

La APB se produce como consecuencia de una variedad de afecciones neurológicas que de otro modo estarían relacionadas y se caracteriza por episodios involuntarios, repentinos y frecuentes de risa y/o llanto. Los episodios de APB suelen ocurrir de forma desproporcionada o incongruente con el estado emocional subyacente. La APB es una afección específica, distinta de otros tipos de labilidad emocional que podrían ocurrir en pacientes con enfermedades o lesiones neurológicas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

NOXAPAL es una formulación oral de dextrometorfano y quinidina en dosis fijas. El dextrometorfano (DM) es un agonista del receptor sigma-1 y un antagonista no competitivo del receptor NMDA. La quinidina aumenta los niveles plasmáticos de dextrometorfano al inhibir competitivamente el citocromo P450 2D6, que cataliza una importante vía de biotransformación del dextrometorfano. Se desconoce el mecanismo por el cual el dextrometorfano ejerce efectos terapéuticos en pacientes con afectación pseudobulbar.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

El efecto de dextrometorfano 30 mg/quinidina 10 mg (para 7 dosis) sobre la prolongación del QTc se evaluó en un estudio cruzado randomizado, aleatorizado, doble ciego (excepto moxifloxacina), con placebo y con control positivo (400 mg de moxifloxacina) en 50 hombres y mujeres sanos y normales en ayunas con genotipo del metabolizador normal (EM) CYP2D6. Los cambios medios en el QTc fueron de 6,8 ms para 30 mg de dextrometorfano/10 mg de quinidina y de 9,1 ms para el control positivo de referencia (moxifloxacina). La diferencia media máxima (límite superior de confianza del 95%) con respecto al placebo después de la corrección inicial fue de 10,2 (12,6) ms. Esta dosis de prueba es adecuada para representar la exposición en estado estacionario en pacientes con fenotipo de metabolizador normal CYP2D6.

Los efectos de dosis supraterapéuticas de dextrometorfano/quinidina (30 mg/30 mg y 60 mg/60 mg, para 7 dosis) sobre la prolongación del QTc se evaluaron en un diseño cruzado, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, con un control positivo abierto adicional (400 mg de moxifloxacina) en 36 voluntarios sanos. Las diferencias medias máximas (límite superior de confianza del 95%) con respecto al placebo después de la corrección inicial fueron 10,2 (14,6) y 18,4 (22,7) ms después de dosis de dextrometorfano/quinidina de 30 mg/30 mg y 60/60 mg, respectivamente. Las dosis supraterapéuticas son adecuadas para representar aumentos de exposición debido a interacciones medicamentosas y disfunciones orgánicas.

FARMACOCINÉTICA

NOXAPAL contiene dextrometorfano y quinidina, los cuales se metabolizan principalmente por enzimas hepáticas. La principal acción farmacológica de la quinidina en **NOXAPAL** es inhibir competitivamente el metabolismo del dextrometorfano catalizado por CYP2D6 para aumentar y prolongar las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano. Se realizaron estudios con los componentes individuales de **NOXAPAL** en sujetos sanos para determinar la cinética de dosis única y dosis múltiples del dextrometorfano administrado por vía oral en combinación con quinidina. El aumento en los niveles de dextrometorfano resultó aproximadamente proporcional a la dosis, cuando la dosis de dextrometorfano se aumentó de 20 mg a 30 mg en presencia de 10 mg de quinidina.

Absorción

Después de dosis combinadas únicas y repetidas de 30 mg de dextrometorfano/10 mg de quinidina, los sujetos tratados con dextrometorfano/quinidina tuvieron un aumento de aproximadamente 20 veces en la exposición a dextrometorfano en comparación con el dextrometorfano administrado sin quinidina.

Después de dosis repetidas de dextrometorfano 30 mg/quinidina 10 mg y dextrometorfano 20 mg/quinidina 10 mg (**NOXAPAL**), las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de dextrometorfano se alcanzan aproximadamente 3 a 4 horas después de la dosificación y las concentraciones plasmáticas máximas de quinidina se alcanzan aproximadamente 1 a 2 horas después de la dosificación.

En metabolizadores normales, los valores medios de C_{máx} y AUC₀₋₁₂ de dextrometorfano y dextrometorfano aumentaron a medida que las dosis de dextrometorfano aumentaron de 20 a 30 mg; los valores medios de C_{máx} y AUC₀₋₁₂ de quinidina parecieron similares.

La C_{máx} plasmática media de quinidina después de la coadministración dos veces al día de 30 mg de dextrometorfano/10 mg de quinidina en pacientes con APB estuvo entre el 1 y el 3 % de las concentraciones requeridas para la eficacia antiarrítmica (2 a 5 mcg/mL).

NOXAPAL se puede tomar independientemente de las comidas, ya que los alimentos no afectan significativamente la exposición del dextrometorfano y de la quinidina.

Distribución

Después de la administración de dextrometorfano y quinidina, la unión a proteínas sigue siendo esencialmente la misma que después de la administración de los componentes individuales; el dextrometorfano se une a proteínas en aproximadamente un 60-70% y la quinidina se une a proteínas en aproximadamente un 80-89%.

Metabolismo y excreción

NOXAPAL es un producto combinado que contiene dextrometorfano y quinidina. El dextrometorfano se metaboliza por CYP2D6 y la quinidina se metaboliza por CYP3A4.

Después de la administración de 30 mg de dextrometorfano/30 mg de quinidina en metabolizadores normales, la vida media de eliminación del dextrometorfano fue de aproximadamente 13 horas y la vida media de eliminación de la quinidina fue de aproximadamente 7 horas.

Hay varios metabolitos hidroxilados de quinidina. El principal metabolito de la quinidina es la 3-hidroxiquinidina. Se considera que el 3-hidroximetabolito es al menos la mitad de activo farmacológicamente que la quinidina con respecto a efectos cardíacos como la prolongación del QT.

Cuando el pH de la orina es inferior a 7, alrededor del 20% de la quinidina administrada aparece sin cambios en la orina, pero esta fracción desciende hasta tan solo el 5% cuando la orina es más alcalina. El

aclaramiento renal implica tanto la filtración glomerular como la secreción tubular activa, moderada por la reabsorción tubular (dependiente del pH).

Poblaciones específicas

Uso geriátrico

La farmacocinética de dextrometorfano/quinidina no se ha investigado sistemáticamente en sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años), aunque dichos sujetos se incluyeron en el programa clínico. Un análisis farmacocinético poblacional de 170 sujetos (148 sujetos < 65 años y 22 sujetos ≥ 65 años) a los que se les administró dextrometorfano 30 mg/quinidina 30 mg reveló una farmacocinética similar en sujetos < 65 años y aquellos ≥ 65 años.

Uso pediátrico

No se ha estudiado la farmacocinética de dextrometorfano y quinidina en pacientes pediátricos.

Género

Un análisis farmacocinético poblacional basado en datos de 109 sujetos (75 hombres; 34 mujeres) no mostró diferencias de género aparentes en la farmacocinética de dextrometorfano y quinidina.

Raza

Un análisis farmacocinético poblacional de raza con 109 sujetos (20 caucásicos; 71 hispanos; 18 de raza negra) no reveló diferencias raciales aparentes en la farmacocinética de dextrometorfano y quinidina.

Insuficiencia renal

En un estudio de una dosis combinada de dextrometorfano 30 mg/quinidina 30 mg DOS VECES AL DÍA en 12 sujetos con insuficiencia renal leve (ClCr 50-80 mL/min) o moderada (ClCr 30-50 mL/min) (6 cada uno) en comparación con 9 sujetos sanos (similares en género, edad y rango de peso con sujetos con insuficiencia), los sujetos mostraron poca diferencia en la farmacocinética de quinidina o dextrometorfano en comparación con los sujetos sanos. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Dextrometorfano y quinidina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia hepática

En un estudio de una dosis combinada de dextrometorfano 30 mg/quinidina 30 mg DOS VECES AL DÍA en 12 sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (como lo indica el método Child-Pugh; 6 cada uno) en comparación con 9 sujetos sanos (similares en género, edad y rango de peso con los sujetos con insuficiencia), los sujetos con insuficiencia hepática moderada mostraron un AUC, C_{máx} y eliminación de dextrometorfano similares en comparación con los sujetos sanos. La insuficiencia hepática de leve a moderada tuvo poco efecto sobre la farmacocinética de la quinidina. Los pacientes con deterioro moderado mostraron una mayor frecuencia de eventos adversos.

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, aunque se debe considerar un control adicional para detectar reacciones adversas. La eliminación de quinidina no se ve afectada por la cirrosis hepática, aunque hay un mayor volumen de distribución que conduce a un aumento de la vida media de eliminación. Ni el dextrometorfano solo, ni la combinación dextrometorfano y quinidina se han evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Interacciones fármaco-fármaco

Se evaluó en microsomas humanos el potencial del dextrometorfano y la quinidina para inhibir o inducir el citocromo P450 in vitro. El dextrometorfano no inhibió (<20 % de inhibición) ninguna de las isoenzimas analizadas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 en microsomas hepáticos humanos en concentraciones de hasta 5 microM. La quinidina no inhibió (<30

% de inhibición) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4 en microsomas humanos en concentraciones de hasta 5 microM. La quinidina inhibió CYP2D6 con una concentración inhibidora media máxima (CI50) de menos de 0,05 microM. Ni el dextrometorfano ni la quinidina indujeron CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 en hepatocitos humanos en concentraciones de hasta 4,8 microM.

Desipramina (sustrato de CYP2D6)

La coadministración de dextrometorfano 30 mg/quinidina 30 mg con el antidepresivo tricíclico desipramina, un sustrato del CYP2D6, cuando la desipramina se administró en una dosis de 25 mg una vez al día en 13 voluntarios sanos dio lugar a un aumento de aproximadamente 8 veces en la exposición a la desipramina en estado estacionario (C_{min}) en comparación con la desipramina administrada sola. Por lo tanto, se debe evaluar la administración concomitante de dextrometorfano/quinidina y medicamentos sometidos al metabolismo de CYP2D6 para ajustar la dosis apropiada o usar medicación alternativa si la medicación concomitante depende principalmente del metabolismo de CYP2D6 y tiene un índice terapéutico estrecho, o si depende de CYP2D6 para la conversión a una especie activa.

Paroxetina (inhibidor y sustrato de CYP2D6)

La coadministración del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina paroxetina y una dosis combinada más alta de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 30 mg/quinidina 30 mg) se estudió en 27 voluntarios sanos. El grupo 1 (N = 14) recibió 20 mg de paroxetina una vez al día durante 12 días, seguido de la adición de 30 mg de dextrometorfano/30 mg de quinidina dos veces al día durante 8 días. El grupo 2 (N = 13) recibió 30 mg de dextrometorfano/30 mg de quinidina dos veces al día durante 8 días, seguido de la adición de 20 mg de paroxetina una vez al día durante 12 días. La exposición al dextrometorfano (AUC_{0-12}) y la $C_{máx}$ aumentaron 1,5 veces y 1,4 veces, respectivamente, y la exposición a la quinidina (AUC_{0-12}) y la $C_{máx}$ aumentaron 1,4 veces y 1,3 veces, respectivamente. La exposición al dextrometorfano (AUC_{0-12}) y la $C_{máx}$ disminuyeron en un 14% y un 18%, respectivamente, y la exposición a paroxetina (AUC_{0-24}) y la $C_{máx}$ aumentaron 2,3 veces y 2,0 veces, respectivamente, cuando se añadió paroxetina a la dosis combinada de dextrometorfano/quinidina en estado estacionario (Grupo 2).

Cuando se añadió la dosis combinada de dextrometorfano/quinidina a paroxetina en estado estacionario (Grupo 1), la exposición a paroxetina (AUC_{0-24}) y la $C_{máx}$ aumentaron 1,7 veces y 1,5 veces, respectivamente, mientras que la exposición a dextrometorfano y quinidina no cambió significativamente; la exposición a dextrometorfano (AUC_{0-12}) y la $C_{máx}$ disminuyeron en un 34% y un 33%, respectivamente.

En base a estos resultados, cuando se prescribe dextrometorfano/quinidina con medicamentos como la paroxetina que inhiben o son ampliamente metabolizados por CYP2D6, se debe considerar iniciar el tratamiento con una dosis más baja. Luego, la dosis de paroxetina se puede ajustar según la respuesta clínica; sin embargo, no se recomiendan dosis superiores a 35 mg/día.

Antagonistas del receptor NMDA (memantina)

Se realizó un estudio de interacción medicamentosa entre una dosis combinada más alta de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 30 mg/quinidina 30 mg) y memantina 20 mg/día para investigar las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en 52 sujetos sanos. Tanto el dextrometorfano como la memantina son antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que teóricamente podría provocar un efecto aditivo en los receptores de NMDA y potencialmente una mayor incidencia de eventos adversos. No hubo diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano y dextrometorfano antes y después de la administración de memantina. Las concentraciones plasmáticas de quinidina aumentaron entre un 20 y un 30 % cuando se añadió memantina a 30 mg de dextrometorfano/30 mg de quinidina.

Farmacogenómica

El componente quinidina de **NOXAPAL** está destinado a inhibir CYP2D6 para que se pueda lograr una mayor exposición al dextrometorfano en comparación con el dextrometorfano administrado solo. Aproximadamente entre el 7% y el 10% de los caucásicos y entre el 3% y el 8% de los afroamericanos generalmente carecen de la capacidad de metabolizar los sustratos de CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores lentos (ML). No se espera que el componente quinidina de **NOXAPAL** contribuya a la eficacia de **NOXAPAL** en los ML, pero aún es posible que se produzcan eventos adversos de la quinidina. En aquellos pacientes que pueden tener riesgo de toxicidad significativa debido a la quinidina, se debe considerar la genotipificación para determinar si son ML antes de tomar la decisión de tratar con **NOXAPAL**.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de **NOXAPAL** es una cápsula diaria por vía oral durante los siete días iniciales de tratamiento. A partir del octavo día de tratamiento, la dosis diaria debe ser un total de dos cápsulas al día, administradas como una cápsula cada 12 horas.

La necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse periódicamente, ya que en algunos pacientes se produce una mejoría espontánea de la APB.

CONTRAINDICACIONES

Quinidina y medicamentos relacionados

NOXAPAL contiene quinidina y no debe usarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan quinidina, quinina o mefloquina.

Hipersensibilidad

NOXAPAL está contraindicado en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por quinina, mefloquina o quinidina, hepatitis, depresión de la médula ósea o síndrome similar al lupus. **NOXAPAL** también está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al dextrometorfano (por ejemplo, erupción cutánea, urticaria).

IMAO

NOXAPAL está contraindicado en pacientes que toman inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o en pacientes que han tomado IMAO en los 14 días anteriores, debido al riesgo de interacciones medicamentosas graves y posiblemente fatales, incluido el síndrome serotoninérgico. Espere al menos 14 días después de suspender **NOXAPAL** antes de comenzar un IMAO.

Cardiovasculares

NOXAPAL está contraindicado en pacientes con un intervalo QT prolongado, síndrome de QT largo congénito o antecedentes que sugieran torsades de pointes y en pacientes con insuficiencia cardíaca.

NOXAPAL está contraindicado en pacientes que reciben medicamentos que prolongan el intervalo QT y son metabolizados por CYP2D6 (por ejemplo, tioridazina y pimozida), ya que los efectos sobre el intervalo QT pueden aumentar.

NOXAPAL está contraindicado en pacientes con bloqueo auriculoventricular completo (AV) sin marcapasos implantados, o en pacientes con alto riesgo de bloqueo AV completo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trombocitopenia y otras reacciones de hipersensibilidad

La quinidina puede causar trombocitopenia mediada por el sistema inmunológico que puede ser severa o fatal. Los síntomas no específicos, como aturdimiento, escalofríos, fiebre, náuseas y vómitos, pueden preceder u ocurrir con la trombocitopenia. **NOXAPAL** debe suspenderse inmediatamente si se produce trombocitopenia, a menos que la trombocitopenia no estuviera claramente relacionada con el medicamento, ya que el uso continuo aumenta el riesgo de hemorragia fatal. Asimismo, no se debe reiniciar **NOXAPAL** en pacientes sensibilizados, porque puede ocurrir una trombocitopenia más rápida y

severa que el episodio original. **NOXAPAL** no debe usarse si se sospecha trombocitopenia inmunomediada por medicamentos estructuralmente relacionados, incluidas la quinina y la mefloquina, ya que puede ocurrir sensibilidad cruzada. La trombocitopenia asociada a la quinidina por lo general, aunque no siempre, se resuelve a los pocos días de suspender el fármaco sensibilizante.

La quinidina también se ha asociado con un síndrome similar al lupus que involucra poliartritis, a veces con una prueba de anticuerpos antinucleares positiva. Otras asociaciones incluyen erupción cutánea, broncoespasmo, linfadenopatía, anemia hemolítica, vasculitis, uveítis, angioedema, agranulocitosis, síndrome de Sjögren, mialgia, elevación de las concentraciones séricas de enzimas del músculo esquelético y neumonitis.

Hepatotoxicidad

Se ha informado hepatitis, incluida hepatitis granulomatosa, en pacientes que reciben quinidina, generalmente durante las primeras semanas de tratamiento. La fiebre podría ser un síntoma de presentación y también podrían aparecer trombocitopenia u otros signos de hipersensibilidad. La mayoría de los casos remiten cuando se retira la quinidina.

Efectos cardíacos

NOXAPAL provoca una prolongación del QTc dependiente de la dosis. La prolongación del QT puede causar taquicardia ventricular tipo torsades de pointes, y el riesgo es mayor a medida que aumenta el grado de prolongación. Al iniciar **NOXAPAL** en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes, se debe realizar una evaluación electrocardiográfica (ECG) del intervalo QT al inicio y 3 a 4 horas después de la primera dosis. Esto incluye pacientes que toman o inician medicamentos concomitantemente que prolongan el intervalo QT o que son inhibidores potentes o moderados de CYP3A4, y pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o disfunción ventricular izquierda (DVI). Es más probable que la HVI y la DVI estén presentes en pacientes con hipertensión crónica, enfermedad arterial coronaria conocida o antecedentes de accidente cerebrovascular. La HVI y la DVI se pueden diagnosticar mediante ecocardiografía u otra modalidad de imagen cardíaca adecuada.

Los inhibidores potentes y moderados de CYP3A incluyen, entre otros, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, jugo de pomelo y verapamilo.

Reevalúe el ECG si los factores de riesgo de arritmia cambian durante el tratamiento con **NOXAPAL**. Los factores de riesgo incluyen el uso concomitante de fármacos asociados con la prolongación del QT, anomalías electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia), bradicardia y antecedentes familiares de anomalías del QT. La hipopotasemia y la hipomagnesemia deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con **NOXAPAL** y deben controlarse durante el tratamiento.

Si los pacientes que toman **NOXAPAL** experimentan síntomas que podrían indicar la aparición de arritmias cardíacas, por ejemplo, síncope o palpitaciones, se debe suspender el tratamiento con **NOXAPAL** y evaluar más detalladamente al paciente.

Uso concomitante de sustratos de CYP2D6

La quinidina en **NOXAPAL** inhibe el CYP2D6 en pacientes en los que el CYP2D6 no está genéticamente ausente o su actividad no está farmacológicamente inhibida. Debido a este efecto sobre el CYP2D6, la acumulación del fármaco original y/o la falla en la formación de metabolitos activos pueden disminuir la seguridad y/o la eficacia de los medicamentos utilizados concomitantemente con **NOXAPAL** que son metabolizados por CYP2D6.

Mareos

NOXAPAL podría causar mareos. Se deben tomar precauciones para reducir el riesgo de caídas, especialmente en pacientes con deterioro motor que afecta la marcha o antecedentes de caídas. En un ensayo controlado el 10 % de los pacientes que recibieron dextrometorfano/quinidina y el 5 % de los que recibieron placebo experimentaron mareos.

Síndrome serotoninérgico

Cuando se usa con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como fluoxetina, o antidepresivos tricíclicos (como clomipramina e imipramina), **NOXAPAL** podría causar "síndrome serotoninérgico", con cambios que incluyen alteración del estado mental, hipertensión, inquietud, mioclonos, hipertermia, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos y temblor.

Efectos anticolinérgicos de la quinidina

Vigile el empeoramiento de la condición clínica en la miastenia gravis y otras afecciones que podrían verse afectadas negativamente por los efectos anticolinérgicos.

Metabolizadores deficientes del CYP2D6

El componente quinidina de **NOXAPAL** está destinado a inhibir el CYP2D6 para que se pueda lograr una mayor exposición al dextrometorfano en comparación con cuando el dextrometorfano se administra solo. Aproximadamente entre el 7% y el 10% de los caucásicos y entre el 3% y el 8% de los afroamericanos carecen de la capacidad de metabolizar los sustratos de CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores lentos (ML). No se espera que el componente quinidina de **NOXAPAL** contribuya a la eficacia de **NOXAPAL** en los ML, pero aún es posible que se produzcan eventos adversos de la quinidina. En aquellos pacientes que podrían tener riesgo de toxicidad significativa debido a la quinidina, se debe considerar la determinación del genotipo para determinar si son ML antes de tomar la decisión de tratar con **NOXAPAL**.

Interacciones medicamentosas

IMAO

No utilice **NOXAPAL** con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) ni en pacientes que hubieran tomado IMAO en los 14 días anteriores.

Fármacos que prolongan el QT y se metabolizan por CYP2D6

No lo use con medicamentos que prolongan el intervalo QT y son metabolizados por CYP2D6 (por ejemplo, tioridazina o pimozida).

Fármacos que prolongan el QT e inhibidores concomitantes de CYP3A4

Se recomienda ECG en pacientes que toman medicamentos con **NOXAPAL** que prolongan el intervalo QT y en pacientes que toman concomitantemente inhibidores moderados o potentes de CYP3A4.

ISRS y antidepresivos tricíclicos

El uso de **NOXAPAL** con ISRS o antidepresivos tricíclicos aumenta el riesgo de "síndrome serotoninérgico".

Sustrato CYP2D6

La coadministración de **NOXAPAL** con medicamentos que sufren un metabolismo extenso de CYP2D6 podría provocar efectos alterados del medicamento, debido a la acumulación del medicamento original y/o falla en la formación de metabolitos. La terapia con medicamentos que se metabolizan principalmente por CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico relativamente estrecho debe iniciarse con una dosis baja si un paciente está recibiendo **NOXAPAL** al mismo tiempo. Si se agrega **NOXAPAL** al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe un fármaco metabolizado principalmente por CYP2D6, se debe considerar la necesidad de modificar la dosis del medicamento original. El alcance en que las interacciones con CYP2D6 podrían plantear problemas clínicos dependerá de la farmacocinética del sustrato implicado.

En los casos de profármacos cuyas acciones están mediadas por los metabolitos producidos por CYP2D6 (por ejemplo, codeína e hidrocodona, cuyos efectos analgésicos y antitusivos parecen estar mediados por morfina e hidromorfona, respectivamente), es posible que no sea posible lograr los beneficios clínicos deseados en presencia de **NOXAPAL** debido a la inhibición de CYP2D6 mediada por quinidina. Considere el uso de un tratamiento alternativo con **NOXAPAL** cuando estuviera clínicamente indicado.

Las interacciones medicamentosas con desipramina y paroxetina se han estudiado en ensayos clínicos controlados con una combinación de dosis más alta de dextrometorfano/quinidina (dextrometorfano 30 mg/quinidina 30 mg) que **NOXAPAL**. Los resultados de los estudios se describen a continuación. No se

han investigado sistemáticamente otras Interacciones medicamentosas con sustratos de CYP2D6, aunque se permitió el uso concomitante de dichos fármacos en ensayos clínicos con las dosis de dextrometorfano/quinidina de **NOXAPAL** y en ensayos clínicos con formulaciones de dosis más altas de dextrometorfano/quinidina.

Desipramina (sustrato de CYP2D6)

El antidepresivo tricíclico desipramina se metaboliza principalmente por CYP2D6. Se realizó un estudio de interacción medicamentosa entre una dosis combinada más alta de dextrometorfano (dextrometorfano 30 mg/quinidina 30 mg) y desipramina 25 mg. La dosis combinada de dextrometorfano/quinidina aumentó los niveles de desipramina en estado estacionario aproximadamente 8 veces. Si se prescriben **NOXAPAL** y desipramina de forma concomitante, la dosis inicial de desipramina debe reducirse notablemente. Luego, la dosis de desipramina se puede ajustar según la respuesta clínica; sin embargo, no se recomienda una dosis superior a 40 mg/día.

Paroxetina (inhibidor y sustrato de CYP2D6)

Cuando se añadió la dosis combinada de dextrometorfano 30 mg/quinidina 30 mg a paroxetina en estado estacionario, la exposición a paroxetina (AUC_{0-24}) aumentó 1,7 veces y la $C_{máx}$ aumentó 1,5 veces. Se debe considerar iniciar el tratamiento con una dosis más baja de paroxetina si se administra con **NOXAPAL**. Luego, la dosis de paroxetina se puede ajustar según la respuesta clínica; sin embargo, no se recomiendan dosis superiores a 35 mg/día.

Digoxina

La quinidina es un inhibidor de la glicoproteína P. La administración concomitante de quinidina con digoxina, un sustrato de la glicoproteína P, produce niveles séricos de digoxina que pueden llegar a duplicarse. Se deben controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas de digoxina en pacientes que toman **NOXAPAL** de forma concomitante y se debe reducir la dosis de digoxina, según sea necesario.

Alcohol

Al igual que con cualquier otro medicamento para el sistema nervioso central, se debe tener precaución cuando **NOXAPAL** se toma en combinación con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

Embarazo

Resumen de riesgos

No existen datos adecuados sobre el riesgo del desarrollo asociado con el uso de **NOXAPAL** en mujeres embarazadas. En estudios orales realizados en ratas y conejos, una combinación de dextrometorfano/quinidina demostró toxicidad en el desarrollo, incluida teratogenicidad (conejos) y embrioletalidad, cuando se administró a animales preñados.

En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

Lactancia

Resumen de riesgos

La quinidina se excreta en la leche humana. No se sabe si el dextrometorfano se excreta en la leche humana. No hay datos sobre los efectos de la quinidina o el dextrometorfano en el lactante ni sobre los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tomar **NOXAPAL** y cualquier posible efecto adverso en el lactante debido a **NOXAPAL** o a la condición material subyacente.

Uso en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso geriátrico

Del número total de pacientes con APB en estudios clínicos de dextrometorfano/quinidina, el 14 por ciento tenía 65 años o más, mientras que el 2 por ciento tenía 75 años o más. Los estudios clínicos de dextrometorfano/quinidina no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando con el extremo inferior del rango de dosificación, lo cual refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de **NOXAPAL** en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La farmacocinética de **NOXAPAL** no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal severa; sin embargo, es probable que se observen aumentos en los niveles de dextrometorfano y/o quinidina.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de **NOXAPAL** en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La farmacocinética de **NOXAPAL** no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa; sin embargo, es probable que se observen aumentos en los niveles de dextrometorfano y/o quinidina.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

NOXAPAL es un antagonista no competitivo de baja afinidad de NMDA y agonista del receptor sigma-1 que no se ha estudiado sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Sin embargo, **NOXAPAL** es un producto combinado que contiene dextrometorfano y quinidina, y casos de abuso de dextrometorfano, predominantemente en adolescentes, fueron notificados.

Si bien los ensayos clínicos no revelaron un comportamiento de búsqueda de drogas, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir, basándose en esta experiencia, en qué medida se utilizará indebidamente, desviará y/o abusará de **NOXAPAL** una vez comercializado. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de abuso de drogas deben ser observados de cerca para detectar signos de mal uso o abuso de **NOXAPAL** (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos de dosis, comportamiento de búsqueda de drogas).

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia son trastornos gastrointestinales (como diarrea, náuseas), trastornos del sistema nervioso (como mareo, dolor de cabeza, somnolencia) y fatiga.

Efectos adversos frecuentes

(Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Diarrea, náuseas.
- Mareo, dolor de cabeza, somnolencia.
- Fatiga.

Efectos adversos poco frecuentes

(Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Disminución del apetito.
- Ansiedad.
- Disgeusia, hipersomnolia, síncope, caída.
- Cinetosis y tinnitus.
- Problemas cardíacos, como pulsaciones lentas, rápidas o irregulares, o prolongación de QT.
- Dolor abdominal, estreñimiento, boca seca, flatulencia, molestias estomacales, vómitos.
- Aumento de los niveles de enzimas hepáticas (GGT, AST, ALT).
- Sarpullido.
- Espasmos musculares.
- Astenia, irritabilidad.

Raros

(Pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- Anorexia
- Bruxismo, confusión, estado de ánimo deprimido, depresión, desorientación, despertar de madrugada, poca expresividad emocional, alucinaciones, impulsividad, indiferencia, insomnio, desasosiego, alteraciones del sueño.
- Trastorno del equilibrio, coordinación anormal, disartria, disfunción del movimiento, parestesia, paraparesia, sedación.
- Visión doble, visión borrosa.
- Infarto de miocardio, palpitaciones cardíacas.
- Hemorragia nasal, dolor de garganta, depresión respiratoria, secreciones nasales y bostezos.
- Heces anormales, indigestión, gastritis, entumecimiento y sensación anormal en la boca, dolor rectal, lengua seca.
- Cálculos de vesícula, aumento de los niveles de bilirrubina en sangre, prueba de la función hepática anormal.
- Eritema, hiperhidrosis, pérdida de sensación o entumecimiento de la cara, sudoración nocturna.
- Rigidez musculoesquelética, mialgias, dolor de cuello, dolor en las extremidades.
- Micción anormalmente frecuente durante el día.
- Disfunción sexual.
- Molestias en el pecho, escalofríos, sensación de calor, dificultad para caminar, enfermedad pseudogripal, fiebre, disminución de la saturación de oxígeno.
- Fracturas óseas

Reacciones adversas que conducen a la interrupción

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (incidencia $\geq 2\%$ y mayor que el placebo) que llevaron a la interrupción de la dosis de 20 mg de dextrometorfano/10 mg de quinidina dos veces al día fueron espasticidad muscular (3%), insuficiencia respiratoria (1%), dolor abdominal (2%), astenia (2%), mareos (2%), caídas (1%) y espasmos musculares (2%).

Experiencia de seguridad de componentes individuales

Según la experiencia posterior a la comercialización, se han informado las siguientes reacciones adversas con el uso de los componentes individuales de dextrometorfano y quinidina. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a los medicamentos.

Dextrometorfano

Somnolencia, mareos, nerviosismo o inquietud, náuseas, vómitos y dolor de estómago.

Quinidina

El cinchonismo suele ser un signo de toxicidad crónica por quinidina, pero podría aparecer en pacientes sensibles después de una dosis única moderada de cientos de miligramos. El cinchonismo se caracteriza por náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, tinnitus, pérdida de audición, vértigo, visión borrosa, diplopía, fotofobia, confusión y delirio.

Se han informado convulsiones, aprensión y ataxia con el tratamiento con quinidina, pero no está claro que no fueran el resultado de la hipotensión y la consiguiente hipoperfusión cerebral en pacientes tratados por indicaciones cardiovasculares. Se han informado reacciones psicóticas agudas después de la primera dosis de quinidina, pero estas reacciones parecen ser extremadamente raras. Otras reacciones adversas notificadas ocasionalmente con el tratamiento con quinidina incluyen depresión, midriasis, alteración de la percepción del color, ceguera nocturna, escotomas, neuritis óptica, pérdida del campo visual, fotosensibilidad, queratopatía y anomalías de la pigmentación de la piel.

SOBREDOSIFICACIÓN

La evaluación y el tratamiento de la sobredosis de **NOXAPAL** se basan en la experiencia con los componentes individuales, dextrometorfano y quinidina. El componente de quinidina inhibe el metabolismo del componente dextrometorfano de **NOXAPAL** de modo que los efectos adversos de una sobredosis debida a **NOXAPAL** podrían ser más severos, o más persistentes en comparación con la sobredosis de dextrometorfano solo.

Se han estudiado combinaciones de dextrometorfano/quinidina que contenían una dosis de dextrometorfano hasta 6 veces mayor y una dosis de quinidina 12 veces mayor que **NOXOPRAL**. Los eventos adversos más comunes fueron náuseas, mareos y dolor de cabeza de leves a moderados.

Los efectos adversos más importantes de la sobredosis aguda de quinidina son arritmias ventriculares e hipotensión. Otros signos y síntomas de sobredosis pueden incluir vómitos, diarrea, tinnitus, pérdida de la audición de alta frecuencia, vértigo, visión borrosa, diplopía, fotofobia, dolor de cabeza, confusión y delirio.

Si bien las dosis terapéuticas de quinidina para el tratamiento de arritmia cardíaca o la malaria son generalmente 10 veces, o más altas que la dosis de quinidina en **NOXAPAL**, pueden ocurrir arritmias cardíacas potencialmente fatales, incluidas torsades de pointes, con exposiciones a quinidina con una sobredosis de **NOXAPAL**.

Los efectos adversos de la sobredosis de dextrometorfano incluyen náuseas, vómitos, estupor, coma, depresión respiratoria, convulsiones, taquicardia, hiperexcitabilidad y psicosis tóxica. Otros efectos adversos incluyen ataxia, nistagmo, distonía, visión borrosa y cambios en los reflejos musculares. El dextrometorfano puede causar síndrome serotoninérgico y este riesgo aumenta en caso de sobredosis, especialmente si se toma con otros agentes serotoninérgicos, ISRS o antidepresivos tricíclicos.

Tratamiento de la sobredosis

Si bien se pueden medir los niveles séricos de quinidina, la monitorización electrocardiográfica del intervalo QTc es un mejor predictor de la arritmia inducida por quinidina. El tratamiento de la taquicardia ventricular polimórfica hemodinámicamente inestable (incluidas las torsades de pointes) es la cardioversión inmediata o, si hay un marcapasos cardíaco colocado o disponible de inmediato, la sobreestimulación inmediata. Después de la estimulación o la cardioversión, el tratamiento posterior debe guiarse por la duración del intervalo QTc. Deben buscarse los factores que contribuyen a la prolongación del QTc (especialmente hipopotasemia e hipomagnesemia) y (si es posible) corregirse agresivamente. La prevención de las torsades de pointes recurrentes podría requerir estimulación excesiva sostenida o la administración cautelosa de isoproterenol (30 a 150 ng/kg/min).

Debido a la posibilidad teórica de efectos de prolongación del QT que podrían ser aditivos a los de la quinidina, se deben evitar (si es posible) otros antiarrítmicos de clase I (procainamida) o clase III.

Si el intervalo QTc poscardioversión es prolongado, entonces la taquiarritmia ventricular polimórfica previa a la cardioversión era (por definición) torsades de pointes. En este caso, es poco probable que los antiarrítmicos de clase Ib como la lidocaína sean útiles, y es probable que otros antiarrítmicos de clase I y III exacerben la situación.

La hipotensión inducida por quinidina que no se debe a una arritmia, probablemente sea consecuencia del bloqueo α y de la vasorelajación relacionados con la quinidina. El tratamiento de la hipotensión debe dirigirse a medidas sintomáticas y de apoyo. La reposición del volumen central (posición de Trendelenburg, infusión de solución salina) podría ser una terapia suficiente. Otras intervenciones que, según se informa, han sido beneficiosas en este contexto son aquellas que aumentan la resistencia vascular periférica, incluidas las catecolaminas agonistas α (norepinefrina).

Quinidina

No se han informado estudios del uso de carbón activado administrado por vía oral en sobredosis de quinidina en humanos, pero hay datos en animales que muestran una mejora significativa de la eliminación sistémica después de esta intervención. Hay un reporte de caso humano en el que la vida media de eliminación de la quinidina en el suero aparentemente se acortó mediante repetidos lavados gástricos. Se debe evitar el carbón activado si hay íleo; la dosis convencional es de 1 gramo/kg, administrada cada 2 a 6 horas en forma de suspensión con 8 ml/kg de agua de la canilla. Aunque en teoría la eliminación renal de quinidina podría acelerarse mediante maniobras para acidificar la orina, tales maniobras son potencialmente peligrosas y no tienen ningún beneficio demostrado. La quinidina no se elimina de manera útil de la circulación mediante diálisis. Después de una sobredosis de quinidina, se deben suspender los medicamentos que retrasan la eliminación de quinidina (cimetidina, inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos tiazídicos), a menos que sea absolutamente necesario.

Dextrometorfano

El tratamiento de la sobredosis de dextrometorfano debe dirigirse a medidas sintomáticas y de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



PRESENTACIÓN

Envases con 60 cápsulas.

Fecha de última revisión: Febrero de 2026.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en su envase original en lugar seco, desde 15 hasta 25 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 60.529

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

 **CASASCO**